Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

Cortisol- und Corticosteronsekretionsraten bei einem Patienten mit 17-alpha-Hydroxylasemangel und 3 Patienten mit essentieller Hypertonie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
Johannes Ulrich Köller
aus Nenningen

1981

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

Cortisol- und Corticosteronsekretionsraten bei einem Patienten mit 17-alpha-Hydroxylasemangel und 3 Patienten mit essentieller Hypertonie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
Johannes Ulrich Köller
aus Nenningen

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner
Berichterstatter: Professor Dr. R. Rössler
(Professor Dr. M. Eggstein)

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
E i n l e i t u n g	1
M e t h o d i k	4
I. Patientengut und Kasuistik	
II. Methodik der Sekretionsratenbestimmung	7
A. Aufbereitung der Harnextrakte	
B. Bestimmung der Radioaktivität	13
C. Bestimmung der Sekretionsraten	
E r g e b n i s s e	14
D i s k u s s i o n	21
Z u s a m m e n f a s s u n g	27
L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	28

E I N L E I T U N G

1966 beschrieben Biglieri und Mitarbeiter (2) das Syndrom des 17-Hydroxylasemangels bei einer 35-jährigen Patientin mit primärer Amenorrhoe, Hypertonie und Hypokaliämie. Das Enzym 17-alpha-Hydroxylase kommt in den Nebennieren und in den Gonaden vor. Ein 17-Hydroxylasedefekt führt zu einer mangelnden Bildung von Cortisol, so daß die ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen erhöht wird. Da bei der Synthese von Desoxycorticosteron und Corticosteron keine 17-Hydroxylierung stattfindet, ist die Produktion dieser Mineralocorticoide erhöht. Durch den gleichzeitigen Mangel des Enzyms in den Gonaden kommt es zu einer Synthesestörung bei den Geschlechtshormonen, die sich bei gonadal männlichen Patienten als sogenannter männlicher Pseudohermaphroditismus mit Gynäkomastie zeigt. Alle gonadal männlichen Patienten, die bisher beschrieben wurden, wiesen einen femininen Phänotyp auf und wurden als Mädchen erzogen (1,14,19,36,43,45). Infolge des 17-alpha-Hydroxylasedefektes kommt es zu einer Stimulierung von ACTH und zu einer konsekutiven Erhöhung der mineralocorticoid wirksamen Steroide DOC und Corticosteron. Dies führt zu einer hypokaliämischen Alkalose, Hypervolämie und Hypertonie. Die Aldosteronsekretion ist vermindert,da sie im Gegen-

satz zur Corticosteron- und DOC-Bildung nicht primär ACTH-abhängig ist (vgl. 38), sondern vorwiegend vom Renin-Angiotensin-System beeinflußt wird, welches bei diesem Syndrom ebenfalls erniedrigt ist. Biglieri und Mitarbeiter (2) haben ursprünglich angenommen, daß zusätzlich ein Defekt der 18-Hydroxylierung vorliegen müßte, da sie sonst die erniedrigte Aldosteronsekretion beim 17-alpha-Hydroxylasemangel nicht erklären konnten. In einem Fall gelang es einen zweiten Defekt, nämlich die Störung der 18-Hydroxylierung bei einem Patienten mit 17-alpha-Hydroxylasemangel nachzuweisen (39,45). Unter einer Substitutionstherapie mit Dexamethason ist jedoch in der Regel eine Normalisierung der Aldosteronsekretion bei diesem Syndrom zu beobachten (1,4,11,12,14,19,25,27,29,3o,36).

Das Syndrom des 17-alpha-Hydroxylasemangels wurde bei einem gonadal männlichen Patienten erstmals von Göbel und Mitarbeitern 1967 beschrieben (14). Göbel und Reist wiesen 1971 auf die Möglichkeit hin, daß ein partieller 17-Hydroxylasemangel eine Teilursache bei der essentiellen Hypertonie sein könnte (15). In ersten Untersuchungen wiesen Hypertoniker eine erhöhte Ausscheidung von Corticosteron und seinen Metaboliten im Harn auf gegenüber einer Vergleichsgruppe von gesunden Probanden. Weitere Untersuchungen von Göbel und Kühnel (16) zeigten nach Nebenniereninkubation von 3H-Pregnenolon bei

Hypertonikern eine signifikant verminderte Bildung von 3H-17OH-Pregnenolon und 3H-17OH-Progesteron. Auch andere Untersucher insbesondere Karl und Raith (23,24) und Vermeulen und van der Straeten (44) sowie Nowaczynski und Mitarbeiter (36) fanden bei Patienten mit primärer Hypertonie erhöhte Corticosteronsekretionsraten, während andere Untersucher keine vermehrte Corticosteronbildung bei primärer Hypertonie nachweisen konnten (2o,21).
Die nachfolgenden Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt, die Cortisol- und Corticosteronsekretionsraten sowie weitere laborchemische Parameter bei einem Patienten mit nachgewiesenem 17-Hydroxylasemangel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit seit längerem bestehenden primären Hypertonus darzustellen.

M E T H O D I K

I. Patientengut und Kasuistik

1. Patientin F.G. mit 17-Hydroxylasemangel, der erstmals 1967 diagnostiziert wurde (Göbel et al. 1967) war jetzt 43 Jahre alt und als Mädchen erzogen worden. Seit dem 3o. Lebensjahr war ein erhöhter Blutdruck mit Werten bis 22o/15o mm Hg bekannt. Wiederholt traten Muskelkrämpfe, kürzere Perioden von Muskelschwäche und Parästhesien auf. Weiterhin bestand eine Polyurie mit einer Ausscheidung bis zu 5 Liter pro Tag, eine ausgeprägte Nykturie sowie Polydipsie. Eine Menarche war nie eingetreten. 1967 wurden beidseits Leistenhoden operativ entfernt. Die Histologie der exstirpierten Leistenhoden ergab Hodengewebe mit angrenzendem fibrösen Bindegewebe der Hodenkapsel (Größe 3 x 1 x o,5 cm). Atrophische Hodenkanälchen, eine Samenbildung fehlte vollständig. Das interstitielle Bindegewebe war vermehrt, Leydigsche Zwischenzellen herdförmig erheblich hyperplastisch. Im Wangenschleimhautabstrich ließen sich keine Barr-Körperchen nachweisen. Im Chromosomenmuster bestand ein Mosaik XO/XY/XYY im Verhältnis 6:86:7. Klinisch bot die 43-jährige, 169 cm große, 68 kg schwere Patientin eine guten Allgemein- und Ernährungszustand. Es fällt eine fehlende

Achsel- und Schambehaarung auf, das äußere weibliche Genitale ist hypoplastisch, die Vagina endet bei 3 cm, Uterus und Adnexe fehlen. Typisch weibliche Fettverteilung bei nur mäßig ausgeprägten Brüsten mit Mamillenhypoplasie. Im Bereich des Kopfes fallen eine fliehende Stirn, eine antimongoloide Lidstellung und eine breite Sattelnase auf. Weiterhin findet sich eine Trichterbrust, die oberen Extremitäten zeigen eine Arachnodaktylie, die unteren Genua valga, Spreizfuß und Hallux valgus beidseits. Röntgenologisch findet sich eine frontale Dysplasie des Gesichtsschädels, hyperplastische Stirn- und Kieferhöhlen. Die Wirbelsäule weist schwere Ossifikationsstörungen auf.
Die wichtigsten laborchemischen Daten bei der Erstuntersuchung und nach erfolgter Substitution sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

2. Patientin E.R., 60 Jahre alt, mit seit 6 Jahren bekanntem Hypertonus. Jetziger Wert 175/95 mm Hg. Körpergewicht 83 kg bei einer Größe von 155 cm. Ein renaler oder sekundär Hypertonus war durch eingehende klinische Untersuchungen ausgeschlossen. Sämtliche Laborwerte waren bis auf eine pathologische Glukosetoleranz und leicht erhöhte Triglyzeridwerte im Normbereich.

3. Patientin E.H., 59-jährig, 60 kg bei 163 cm mit seit 5 Jahren bekanntem Hypertonus. Klinisch außer einer Varicosis mit Hyperpigmentierung beider Unterschenkel bei Zustand nach Ulcus cruris unauffällig. Im Ekg zum Überdrehen neigender Linkstyp, alle Laboruntersuchungen lagen im Normbereich.

4. 23-jähriger Patient G.S., 77 kg bei 176 cm Größe in gutem AZ und EZ. RR-Werte 155/100 mm Hg mit systolischen Werten bis maximal 170 mm Hg und diastolischen Werten bis 110 mm Hg. Bei den durchgeführten Laboruntersuchungen fielen leicht erhöhte Transaminasen bei positiven Hepatitis-B-Antigen sowie erhöhte Harnsäurewerte auf. Infusionsurogramm und Isotopennephrogramm beider Nieren waren unauffällig.

II. Methodik der Sekretionsratenbestimmung

Den Patienten wurde radioaktiv markiertes Cortisol und Corticosteron und zwar jeweils 10 uC von H3 markiertem Cortison und H3-markiertem Corticosteron, gelöst in 1 ml Äthylalkohol und mit 9 ml physiologischer NaCl-Lösung verdünnt, langsam intravenös injiziert. Beide Steroide wurden den Patienten jeweils im Abstand von 3 Tagen verabreicht. Der Rückstand in der Spritze wird mit Chloroform-Alkohol aufgenommen, szintigraphisch gemessen und von der Gesamtaktivität des jeweiligen Steroids abgezogen. Nach der Injektion wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden der Urin gesammelt und nachfolgend für die Analyse aufbereitet.

A. Aufbereitung der Harnextrakte

1. Hydrolyse nach Liebermann et al. 1954 und Curtius und Miller 1967 (26,10).

Zur Freisetzung der konjugiert vorliegenden Steroide werden 500 ml des gesammelten 24 Stundenurins mit 50 ml Natrium-Acetatpuffer (pH 5) und Eisessig auf pH 4,6 - 4,8 angesäuert. Dann wird der Urin pro ml mit 300 Einheiten ß-Glucuronidase versetzt und 72 Stunden bei 37°C inkubiert.

2. Extraktion und Vorreinigung nach Neher 1962 (34)

Der abgekühlte Urin wird zweimal mit der doppelten Menge eines Gemisches aus Äther, Essigsäureäthylester und Chloroform (Verhältnis 1:1:1) 5 Minuten lang kräftig geschüttelt. Nach der Sedimentierung wird die Urinphase verworfen. Zur Vorreinigung und Neutralisation wird die Gemischphase einmal mit n/10 NaOH (0,2 Vol.) und zweimal mit Aqua bidest gewaschen. In einem Rotationsverdampfer wird das Gemisch durch Abdestillieren eingeengt und in einem Exsikkator zur Trockene gebracht.

3. Säulenreinigung

Der Extrakt der Harncorticoide wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. In einem Glasrohr (Länge 40 cm, Durchmesser 1,2 cm) werden über gutsitzender Glaswolle vor dem konischen Auslauf 3 g Kieselgel (Merck), das zuvor mit 30 ml Dichlormethan aufgeschwemmt wurde, eingegossen. Nach dem Sedimentieren läßt man 10 ml eines 2%igen Äthanol-Dichlormethangemisch unter Luftdruck durch die Säule sickern, so daß sich die Auslaufgeschwindigkeit bei etwa 20 Tropfen pro Minute einstellt. Nun gibt man den in 0,2 ml gelösten Extrakt auf die Säule. Nach dessen Einsickern leert man 10 ml 2% Äthanol-Dichlormethangemisch nach. Das Eluat wird erst dann aufgefangen, wenn der sich bald abzeichnende blaue Pigmentring nach etwa 10 ml

Durchlauf entfernt ist. Die weitere Eluation erfolgt mit 80 ml 10% Äthanol in Dichlormethan. Um eine Verunreinigung der Extrakte durch Kieselgel zu vermeiden, wird das Eluat über einen Faltenfilter gereinigt. Die Einengung erfolgt schonend im Rotationsverdampfer (30 Grad) und Exsikkator.

4. Quantitativ-kalorimetrische Bestimmung

Die Gesamtmenge der alpha-Ketosteroide wird mit der modifizierten Blautetrazol-Reaktion erfaßt. (Mader und Buck 1954 (28)).

Reagenzien: 95% Äthanol
Tetramethylammoniumhydroxyd (2 ml der 10% wässrigen Lösung + 18 ml 95% Äthanol)
Blautetrazolreagenz (100 mg Blautetrazol in 20 ml 95% Äthanol)
Standard (5 mg Cortisol in 50 ml Äthanol)

Der eingetrocknete Extrakt wird in 4 ml Äthanol gelöst. Dazu gibt man 0,5 ml Tetramethylammoniumlösung und 0,5 ml Blautetrazolreagenz. Als Standard führt man 0,1 ml bzw. 0,2 ml des Cortisol-Standards unter denselben Bedingungen mit. Die Farbentwicklung erfolgt während einer Stunde im Wasserbad von 25°C. Die Exstinktion wird bei 495 nm gegen einen gleich behandelten Leerwert von 3 ml 95% Äthanol gemessen. Zur Erhöhung der

Genauigkeit wurden Proben und Standard doppelt gemessen und daraus Mittelwerte errechnet. Die Berechnung der unbekannten Mengen cx in 0,1 ml Extrakt erfolgt aus der Menge des Standards c1, dessen Extinktion E1 und der Exstinktion der Probe nach der Formel

$$cX = \frac{c1 \times E\ (Probe)}{E1}$$

Anschließend wird auf die Gesamtmenge im 24 Stunden Urin umgerechnet.

5. Papierchromatographie nach Göbel 1963 (13)

Die Chromatographie erfolgt im absteigendem System auf Filterpapierstreifen (Schleicher u. Schüll 2043 b mgl) 4 x 76 cm und in einem viereckigen Glaskasten 21,5 x 24,5 x 76 cm (Fa. Höhnl Tübingen).
Die Streifen werden mit Formamid-Aceton (Verhältnis 3:7) imprägniert. Nach kurzem Trocknen an der Luft wird mit einer Agla-Mikrometerspritze der in Dichlormethan gelöste Extrakt aufgetragen.Um ein Auseinanderfließen an der Auftragsstelle zu verhindern, wird der Vorgang mit einem Föhn unter kaltem Luftstrom ausgeführt. Auf einem Streifen sollten nicht mehr als 0,8 - 1,5mg des blautetrazolpositiven Gesamtextraktes aufgetragen werden, da sonst eine schlechte Auftrennung der Steroide erfolgt. Die Chromatogramme werden mit der mobilen Phase

Übersicht über die Nomenklatur der vorkommenden Steroide

Trivialname	Abkürzung
Tetrahydrocortisol	THF
Allotetrahydrocortisol	Allo-THF
Tetrahydroaldosteron	THAldo
Cortisol	F
Cortison	E
Tetrahydrocorticosteron	THB
Tetrahydro-11-desoxycortisol	THS
Allotetrahydrocorticosteron	Allo-THB
Tetrahydro-11-dehydrocorticosteron	THA
11-Desoxycortisol	S
Corticosteron	B
Allotetrahydro-11-dehydrocorticosteron	Allo-THA
11-Dehydrocorticosteron	A
Desoxycorticosteron	DOC
Tetrahydrodesoxycorticosteron	THDOC

Chloroform-Benzol (1:1) gesättigt und mit Formamid entwickelt. Um eine Sättigung der Atmosphäre im Glaskasten zu erreichen, muß dieser immer eine geringe Menge der oben genannten Lösungsmittel enthalten. Die Chromatogramme sollten bei einer Temperatur von 18 $\pm$ 5°C entwickelt werden, um eine Verschiebung der Rf-Werte zu verhindern.

Die Streifen werden nach dem Trocknen längs halbiert. Die eine Hälfte wird durch eine Mischung aus 0,2% wässriger Blautetrazopiperonyllösung und 10% NaOH (1:1) gezogen, wonach sich bald eine dunkelblaue Färbung der Banden zeigt. Nach Trocknung der Chromatogramme erfolgt die Schreibung des Exstinktionsdiagramms im Spinco-Analytron (B2 Cam, Filter 600).

Die einzelnen Banden von der Auftragsstelle aus betrachtet sind folgende:

THF + allo-THF, THE + F,E,THS, THB, allo-THB, THA + S+B, allo-THA,A, THDOC + DOC.

Aus der Gesamtblautetrazolmenge und aus dem prozentualen Anteil der einzelnen Fraktionen auf dem Chromatogrammen lassen sich die im 24 Stunden Urin ausgeschiedenen Mengen der C 21-Steroide und ihrer Metaboliten errechnen. Aus der anderen Streifenhälfte werden die dem gefärbten Streifen entsprechenden Banden von Tetrahydrocorticosteron als Hauptmetabolit von Corticosteron und Tetrahydrocortison

als auch Tetrahydrocortisol als Hauptmetaboliten von Cortisol mit 3 x 5 ml Methanol eluiert und im Vakuum abgedampft. Der Extrakt wird mit 4 ml Äthanol aufgenommen, und nach oben beschriebener Methode kalorimetrisch mit der Blautetrazol-Reaktion bestimmt.

B. Bestimmung der Radioaktivität

Aus dem gefärbten Streifen werden die entsprechenden Metaboliten in einem Chloroform-Äthanol-Gemisch (Verhältnis 1:1) eluiert und in einem Szintillationsgläschen eingedampft. Der Rückstand wird mit 0,5 ml Äthanol aufgenommen und mit weiteren 9,5 ml Szintillationsflüssigkeit vermengt. Die Radioaktivität wird in einem Szintillationszähler (Packard Modell 3003) 30 Minuten lang gemessen.

C. Bestimmung der Sekretionsraten (8,23)

Die Sekretionsraten von Cortisol und Corticosteron werden nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Sekretionsrate (mg/Tag)} = \frac{Ji}{Jx} \cdot \frac{X}{t}$$

Ji = Aktivität (Imp./min.) des injizierten Steroids

Jx = Aktivität des eluierten Metaboliten im Urin

X = Menge des im Urin ausgeschiedenen Metaboliten in mg/d

t = Urinsammelperiode in 24 Stunden

E R G E B N I S S E

1. Die Cortisol- und Corticosteronsekretionsraten der 4 Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bei der Patientin mit 17-Hydroxylasemangel ist die Cortisolsekretionsrate deutlich vermindert. Bei den anderen 3 Probanden mit primärer Hypertonie lag die Cortisolsekretionsrate im Normbereich. Die Corticosteronsekretionsrate war bei der Patientin mi 17-Hydroxylasemangel um das 20-fache erhöht. 2 der 3 untersuchten Patienten mit primärer Hypertonie wiesen eine leichte Erhöhung der Corticosteronsekretionsrate um den Faktor 2 auf.

2. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung für C 21-Hydroxycorticoide im Urin. Die Ergebnisse für THF und THE zeigten keine wesentlichen Unterschiede bei den 4 untersuchten Patienten. Bei der Patientin F.G. mit 17-Hydroxylasemangel sind die Werte für THB und allo-THB auf 7,1 bzw. 7,2 mg/Tag als Hauptmetaboliten von Corticosteron stark erhöht. Sie liegen etwa 10-fach höher als bei den 3 anderen untersuchten Patienten. Auch die DOC-und THDOC-Konzentration ist auf das ca. 5-fache erhöht.

3. Tabelle 3 erfaßt die klinischen Daten, laborchemische

Tabelle 1 : Ergebnisse der Cortisol- und Corticosteronsekretionsrate

	Pat. F.G. (17-Hydroxyl.-mangel)	Pat. E.R.	Pat. E.H.	Pat. G.S.	Normal-werte
Cortisolsekretionsrate(mg/die)	2,8	14,4	18,2	22,6	6-3o
Corticosteronsekretionsrate (mg/die)	96,2	11,2	-	9,6	1-6

Tabelle 2 : C 21 Harncorticoide (mg/die)

	THF	Allo THF	TH Aldo	THE	F	E	THS	THB	Allo THB	THA+ B	Allo THA	A	THDOC+ DOC	Ges.BT
1.)F.G.	1,14			o,8				7,1	7,2	8,9	3,o	1	2,6	31,78
2.)E.R.	1,95		o,3	2,7		o,87	1,23	o,76		-	-		-	8,99
3.)E.H.	1,49		o,49	1,61		o,68	o,86	o,51		-	-		-	5,64
4.)G.S.	2,54			3,56				1,44	1,25	1,15	o,68	o,5	o,47	11,61

Tabelle 3 : Klinische Daten und laborchemische Befunde beim Pat. F.G. (17-Hydroxylasemangel)

BSG (mm n. W.)	45/81	
Hämatokrit (%)	43	
Hämoglobin (g%)	14,4	
Erythrozyten (/mm^3)	4,6 Mill.	
Leukozyten (/mm^3)	11500	
Lymphozyten (abs./mm^3)	4715	
Eosinophile (abs./mm^3)	900	
Serum-Gesamteiweiß (g%)	6,09	
Elektrophorese (Rel.%)	Albumin 40;Globuline: alpha-1 6, alpha-2 12,beta 22,gamma 20	
Serumharnstoff (mg%)	37,5	
Serumkreatinin (mg%)	0,45	
Urinbefund :	Eiweiß:Spur,Zuck.:neg.,Sed.:unauff.	
		unt.Dexameth. 8 Tage je 4mg
RR (mm Hg)	210/150	160/120
Blut-pH	7,485	7,4
pCO2 (mm Hg)	38	36,2
Standardbikarbonat (mval/l)	28	22,8
Basenüberschuß (mval/l)	+5	-1,5
Serumelektrolyte (,val/l)	Na 150	Na 137
	K 2,8	K 4,1
	Cl 99	
	Ca 4,7	
Plasmarenin (ng AT/l/min.)	nicht nachw.	9
Plasma-ACTH (pg/ml)	507,5	196
Plasma-Cortisol (ng%)8Uhr	1,23	
Plasma-Corticosteron (ng%)	57,1	25
Aldosteron (ng/d)	0,4	
Porter-Silber-Chromogene	1,46	
C 21-Corticosteroide (mg/d)	31,78	
17-Ketosteroide (mg/d)	2,07	
Pregnantriol im Urin (mg/d)	nicht nachw.	
Pregnandiol im Urin (mg/d)	4,25	

Befunde sowie spezielle Hormonuntersuchungen der Patientin F.G. mit 17-Hydroxylasemangel vor und nach Behandlung mit Dexamethason. ACTH, Corticosteron und DOC fallen unter der Therapie auf Werte im Normbereich zurück. Plasmarenin, das vor vor Behandlung nicht nachweisbar war, wird jetzt wieder radioimmunologisch erfaßt. Die Hypokaliämie, die Alkalose und die leichte Hypernatriämie waren nach mehrtägiger Gabe von Dexamethason beseitigt. Die stark erhöhten Blutdruckwerte mit Spitzen bis 22o/15o mm Hg konnten unter der Therapie eindrucksvoll gesenkt werden.

4. In der Tabelle 4 sind die Cortisol und Corticosteronsekretionsraten aus der Literatur bei Patienten mit 17-Hydroxylasemangel zusammengestellt. Die Normalbereiche für die Cortisol- und Corticosteronsekretionsraten liegen bei allen Untersuchungen einschließlich der hier vorliegenden Bestimmungen in einem ähnlichen Richtbereich. Während einige Autoren (Biglieri et al. 1966 (2) und Kershnar et al. 1973 (25) keine Cortisolsekretionsrate nachweisen konnten, lagen bei anderen Untersuchungen die Werte zwischen o,o2 und sogar 18 mg/24 Std. Bei unserer Patientin lag die Cortisolsekretionsrate mit 2,8 mg/Tag in einer Größenordnung wie sie von den meisten Autoren berichtet wird (vgl. Tabelle 4). Die

Tabelle: 4

Cortisol- und Corticosteronsekretionsraten bei Patienten mit 17-Hydroxylasemangel

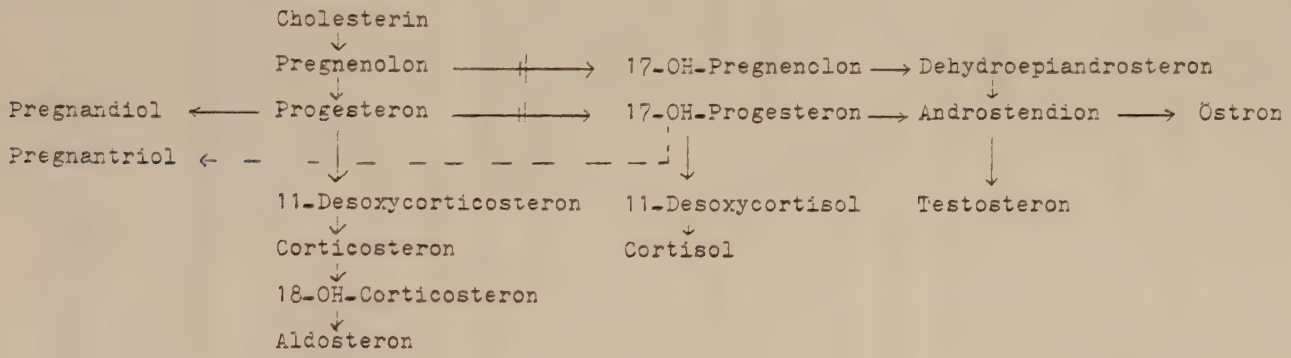
Autor	Cortisol-SR mg/24h	Corticosteron-SR mg/24h
Biglieri et al. 1966	0	112
Goldsmith et al. 1967	3,0	44,3
Miura et al. 1968	4,4	15
New 1970	2,8	34
Linquette et al.1971	1,1	41
Bricaire et al. 1972	18	
Kershnar et al. 1973	0	
Hammerstein et al. 1973	0,46	32,7
Tourniare et al. 1976	0,56	270
de Lange et al. 1977	0,5	
Waldhäusl et al. 1978	0,023	117,8

Corticosteronsekretionsrate lag bei der Patientin F.G. mit 96,2 mg/Tag in einem ähnlichen Bereich wie sie von Biglieri et al. 1966 (2) und Waldhäusl et al. 1978 (45) angegeben wird.

D I S K U S S I O N

Der 17-alpha-Hydroxylasemangel bewirkt eine Störung der Cortisol-Synthese, die sich in niedrigen Plasmawerten von Cortisol, niedrigem Pregnantriol sowie in einer geringen Ausscheidung von 17-Hydroxysteroiden im Urin zeigt (vgl. Abb. I). Die erniedrigten Cortisolwerte führen zu einer übermässigen Stimulierung von ACTH, dennoch kommt es zu keiner Erhöhung obiger Cortisolmetaboliten. Die DOC- und Corticosteronproduktion dagegen, die keiner 17-Hydroxylierung bedürfen, werden durch die ACTH-Überproduktion erhöht, wenn die 11- und die 21-Hydroxylierung nicht gestört ist. Die Corticosteronbildung ist hauptsächlich vom ACTH und kaum vom Renin-Angiotensin-System abhängig, wie es z.B. von Oddie und Mitarbeiter (37) nachgewiesen wurde. Bei Patienten mit 17-Hydroxylasemangel ist die Reninaktivität in der Regel vermindert, ebenso die Aldosteronproduktion. Waldhäusl und Mitarbeiter (45) wiesen bei einem Patienten mit 17-Hydroxylasemangel einen zweiten Enzymdefekt nach, der die 18-Hydroxylierung zum Aldosteron betraf. Früher schon brachten Biglieri und Mitarbeiter (2) sowie Bricaire und Mitarbeiter (4) die niedrigen Aldosteronspiegel in Beziehung zu einem 18-Dehydrogenasemangel.

Abb.:I Schema der Steroidbildung



⟶‖⟶ Blockierung der Steroidsynthese durch das Enzym 17-alpha-Hydroxylase

In den meisten Fällen ist aber nach erfolgter Substitution mit Cortison die Aldosteronproduktion im Normbereich, so daß man heute annimmt, daß die Suppression durch die Mineralocorticoide Corticosteron und DOC Ursache für die erniedrigte Aldosteronbildung beim nicht substituierten 17-alpha-Hydroxylasemangel ist. Das Fehlen des Enzyms 17-alpha-Hydroxylase in den Gonaden bedingt eine Störung der Synthese von Geschlechtshormonen. Bei weiblichen Patienten besteht eine primäre Amenorrhoe, bei gonadal männlichen Patienten ein Pseudohermaphroditismus masculinus. Da in den ersten Embryonalwochen ein funktionierender Hoden für die Ausbildung des inneren und äußeren männlichen Genitales erforderlich ist, können sich die Wolffschen Kanäle und äußeren Geschlechtsmerkmale nicht entwickeln. Das Bild des Pseudohermaphroditismus masculinus stellt nach Bricaire und Mitarbeiter (4) eine komplette Unterdrückung der Entwicklung der Müllerschen Kanäle bei geringgradiger Entwicklung der Wolffschen Kanäle dar. Der Phänotyp ist bei gonadal männlichen Patienten mit 17-Hydroxylasemangel feminin.

Der Pseudohermaphroditismus masculinus (Karyotyp 46 XY) ist gekennzeichnet durch ein intersexuelles äußeres Genitale mit beidseitiger Testesanlage. Es werden heute 3 Ursachen in Betracht gezogen: 1) eine Anlagestörung der Testes, 2) ein partieller Defekt von Enzymen und 3) eine

Endorganresistenz gegenüber Androgenen. Diese letztere Form wird heute als testikuläre Feminisierung bezeichnet. Bei dem enzymatisch bedingten Pseudohermaphroditismus masculinus sind inzwischen vier Enzyme bekannt: 2o-alpha-, 22-Hydroxylase und/oder 2o, 22-Desmolase-Mangel, 17-alpha-Hydroxylasemangel, 17,2o-Desmolasemangel, 3-ß-Hydroxysteroiddehydrogenase- und 17-Oxysteroidreduktasemangel (vgl. 17,4o,42,46). Ein weiterer seltener Enzymdefekt betrifft bei normaler Testosteronproduktion die Umwandlung von Testosteron im Gewebe zu Dehydrotestosteron durch einen Mangel an 5-alpha-Reduktase (4o).
Bei fast allen Publikationen über den 17-Hydroxylasemangel zeigt sich eine deutlich verminderte Cortisolsekretionsrate, in 2 Fällen war sie sogar nicht einmal nachweisbar (2,4). Die verminderte aber noch nachweisbare Cortisolsekretion bei den meisten beobachteten Kranken deutet darauf hin, daß ein partieller Enzymdefekt vorliegt, so daß die erhöhte ACTH-Ausschüttung noch eine Restsekretion von Cortisol aufrecht erhält. Miura et al. 1968 (33), Goldsmith et al. 1967 (18) und New 197o (36) fanden höhere Cortisolwerte als die übrigen Untersucher (vgl.Tab. 4). Bei diesen Untersuchern waren die ACTH-Spiegel nicht so stark erhöht wie bei anderen Patienten mit ausgeprägteren 17-alpha-Hydroxylasemangel, so daß anzunehmen ist, daß unterschiedliche partielle Defekte der 17-Hydroxy-

lase vorliegen können. Mills und Mitarbeiter (32) konnten durch exogene ACTH-Gabe eine Erhöhung der Corticosteronkonzentration im Blut nachweisen. Sehr niedrige Cortisolsekretionsraten stehen zumeist sehr hohen DOC- und Corticosteronsekretionsraten gegenüber. Der Mineralocorticoidismus beim 17-Hydroxylasemangel wird durch das ACTH kontrolliert.

Bei 2 untersuchten Patienten mit primärer essentieller Hypertonie wurden bis zu 2-fach erhöhte Corticosteronsekretionsraten gefunden. Nowaczynski und Mitarbeiter (37) konnten bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine vom ACTH abhängige Erhöhung der Mineralocorticoide nachweisen. Die erhöhte Corticosteronsekretion bestätigt die von Vermeulen und van der Straeten (44), und von Karl und Raidt (24) gemachten Beobachtungen. Früher beschrieb Cooper (7) eine gesteigerte Steroidproduktion und vor allem mit steigendem diastolischen Blutdruck zunehmende Corticosteronsekretion bei Patienten mit Hypertonie. Ob diese Befunde wie von Göbel und Reist (15) mit einem partiellen 17-alpha-Hydroxylasemangel in den Nebennieren bei der Entstehung der Hypertonie in Verbindung gebracht werden können, ist noch nicht gänzlich geklärt, zumal nicht sicher ist, ob die erhöhte Corticosteronsekretion eine primäre ursächliche

Bedeutung hat oder als eine Sekundärfolge eines länger bestehenden Hochdrucks aufzufassen ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Cortisol- und Corticosteronsekretionsraten wurden bei einer Patientin mit 17-alpha-Hydroxylasemangel und 3 Patienten mit primärer Hypertonie bestimmt. Erwartungsgemäß war die Cortisolsekretionsrate bei der Patientin mit 17-alpha-Hydroxylasemangel stark vermindert, während die Corticosteronsekretionsrate auf ca. das 2o-fache erhöht war. Bei 2 Patienten mit primärem Hochdruck war die Corticosteronsekretionsrate bis auf das 2-fache erhöht. Die Cortisolsekretionsraten lagen bei allen 3 Patienten mit Hypertonie im Normbereich. Die Patientin mit 17-alpha-Hydroxylasemangel wies einen Pseudohermaphroditismus masculinus auf mit fehlenden sekundären Geschlechtsmerkmalen, Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose. Der ACTH-Spiegel war stark erhöht, Reninaktivität bei der Erstuntersuchung nicht nachweisbar, Aldosteron deutlich vermindert. Die Therapie mit Dexamethason normalisierte die Renin- und Aldosteronwerte, und führte zu einer Verminderung von ACTH und der Corticosteronkonzentration im Plasma. Metabolische Alkalose und Hypokaliämie waren nicht mehr nachweisbar, der Blutdruck blieb allerdings erhöht, jedoch wurden nicht mehr so excessive hohe Werte wie vor der Substitutionsbehandlung erreicht.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALVAREZ, M.N.,M.D. CLOUTIER, A.B. HAYLES: Male pseudohermaphroditism due to 17-alpha hydroxylase deficiency in two siblings.
Pediat.Res. 7, 329 (1973)

2. BIGLIERI, E.G., M.A. HERRON, N. BRUST: 17-hydroxylation deficiency in man.
J.clin. Invest. 45, 1946-1954 (1966)

3. BIGLIERI, E.G., P.E. SLATON, M. SCHABELAN; S.J. KRONFIELD: Hyperminerolocorticoidism
Amer.J.Med. 45, 170-175 (1968)

4. BRICAIRE, H., J.P. LUTON, P. LAUDAT, J.C. LEGRAND, G. TURPIN, P. CORVOL, M. LEMMER: A new male pseudohermaphrodism associated with hypertension due to a block of 17-hydroxylation.
J.clin.Endocr. 35, 67-72 (1972)

5. BROWN, J.J., J.B. FERRISS, R. FRASER, A.F. LEVER, D.R. LOVE, J.J.S. ROBERTSON: Apparently isolated excess desoxycorticosterone in hypertension. A variant of the mineralocorticoidexcess syndrome.
Lancet 303, 243-246 (1972)

6. COMACHO, A.M., A. KOWARSKI, C.J. MIGEON: Congenital adrenal hyperplasia due to a deficiency of one enzymes involved in biosynthesis of pregnenolone. J.clin.Endocr. 23, 153-157 (1968)

7. COOPER, D.Y., J.C. TOUCHSTONE, J.M. ROBERTS, W.S. BLAKEMORE, O. ROSENTHAL: Steroid formation by adrenal tissue from hypertensives. J.Clin.Invest. 37, 1524-1536 (1958)

8. COPE, C.L., E.G. BLACK: The behaviour of C^{14} - Cortisol in man.Estimation of the cortisol production rate. Clin.Sci. 17, 147-163 (1958)

9. CRANE, M.G., J.J. HARRIS: Desoxycorticosterone secretion rates in hyperadrenocorticism. J.clin.Endocr. 26, 1135-1143 (1966)

10. CURTIUS, H.-CH., M. MÜLLER: Gas-liquid chromatography of 17-ketosteroids and progesterone metabolites of urine: comparison of different methods of hydrolysis. J.Chromatogr. 30, 410-427 (1967)

11. DE LANGE, W.E., A. WEEKE, W. ARTZ, W. JANSEN, H. DOORENBOS: Primary amenorrhoea with hypertension due to 17-hydroxylase deficiency. Acta med. scand. 193, 565-571 (1973)

12.DE LANGE, W.E., R.E. LAPPÖHN, W.J. SLUITER, H. DOORENBOS: Primäre Amenorrhoe und Hypokaliämie infolge 17-alpha-Hydroxylase-Mangels.
Dtsch. Med. Wschr. 1o2, 1o24-1o28 (1978)

13.GÖBEL, P.: Über eine Methode zur papierchromatographischen Trennung und quantitativ-colorimetrischen Bestimmung der Cortine und Corticoide im Urin mit besonderer Berücksichtigung des Aldosterons.
9.Symp. dtsch. Ges. f. Endokr.,Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1963, 51-53

14.GÖBEL, P., D. KLAUS, H. SIEBENER, U. SCHMIDT, J. SCHÜRHOLZ, M. MINSSEN: Syndrom des 17-alpha-Hydroxylasemangel mit testikulärer Feminisierung und multiplen Mißbildungen.
Therapiewoche 17, 2o31-2o33 (1967)

15.GÖBEL, P., M. REIST: Über Bestimmungen der Harncorticoide bei Hypertonikern.
Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Innere Medizin 77, 118-121 (1971)

16.GÖBEL, P., R. KÜHNEL: 17-Hydroxylasemangel der Nebenniere als Teilursache der essentiellen Hypertonie.
Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Innere Medizin 81, 1o63-1o66 (1975)

17. GÖBELSMANN, U., R. HORTON, J.H. MESTMAN, J.J. ARCE: Male pseudohermaphroditism due to testicular 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. J. clin. Endocr. 36, 867-879 (1973)

18. GOLDSMITH, O., D.H.SALOMON, R. HORTON: Hypogonadism and mineralocorticoid excess. New Engl. J. Med. 277, 673-677 (1967)

19. HAMMERSTEIN, J., F. ZIELSKE, A. DISTLER, H.P. WOLFF: 17-Hydroxylase deficiency of the gonads and adrenals in male pseudohermaphrodite. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 173, 76 (1973)

20. HETZEL, B.S., D.C. HINE, N.S. STENHOUSE: Adrenal cortical function in hypertension. J. clin. Endocr. 12, 296-309 (1952)

21. HÜTHER, K.J., H.R. SCHOLZ, K. RODEKIRCH: Blutproduktionsraten von Cortisol und Corticosteron bei Diabetikern und Hypertonikern. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 152, 46 (1971)

22. KARL, H.J., L. RAITH: DieCortisolsekretion und Cortisolabbauprodukte im Urin bei Fettsüchtigen im Vergleich zu Normalpersonen. Klin. Wschr. 39, 702-703 (1961)

23. KARL, H.J., L. RAITH: Die Corticosteronsekretion bei Menschen. I. Mitteilung: Methode zur Bestimmung der Sekretionsrate. II. Mitteilung: Beziehungen zu Körpergewicht und Körperoberfläche.
Klin. Wschr. 43, 863-869 (1965)

24. KARL, H.J., L. RAITH: Die Corticosteronsekretion beim Menschen. Die Sekretionsraten von Corticosteron und Cortisol bei Stimulierung der Nebennierenrinde mit ACTH.
Klin. Wschr. 44, 303-306 (1966)

25. KERSHNAR, A.K., D. BORUT, M.D. KOGUT: 17-alpha-hydroxylase deficiency mimicking testicular feminisation.
Pediat. Res. 7, 329 (1973)

26. LIEBERMANN, S., B. MOND, E. SMYLES: Hydrolysis of urinary ketosteroid conjugates.
Rec. Prog. Horm. Res. 9, 113-134 (1954)

27. LINQUETTE, M., A. DUPONT, A. RACADOT, J. LEFEBRE, J.P. MAY, J.P. CAPPOEN: Deficit en 17-hydroxylase.
Ann. Endocr. 32, 574-582 (1971)

28. MADER, W.J., R.R. BUCK: Calorimetric determination of cortisone and related ketol steroids.
Anal. Chem. 24, 666-667 (1954)

29.MALLIN, S.R.: Congenital hyperplasia secondery to 17-hydroxylase deficiency.
Ann. intern. Med. 7o, 69-75 (1969)

3o.MANTERO, F., B. BUSNARDO, A. RIONDEL, R. VEYRAT, M. AUSTONI: Hypertension arterielle,alcalose hypokaliemique et pseudohermaphrodisme male par deficit en 17-hydroxylase.
Schweiz. med. Wschr. 1o1, 38-43 (1971)

31.MAUVAIS-JARVIS, P., O. CREPY, J.P. BERCOVICI: Further studies on the pathophysiology of testicular feminisation syndrome.
J. clin. Endocr. 32, 568-571 (1971)

32.MILLS, I.H., R.J. WILSON: Another treatable cause of hypertension: steroid 17-hydroxylase deficiency.
Quart. J. Med. 36, 6o3-6o9 (1967)

33.MIURA, K., K. YOSHINAGA, K. GOTO, I. KATSUSHINA, M. MAEBASI, H. DEMURA, M. Iino, R. DEMURA, T. TORIKAI: A case of glucocorticoid-responsive hyperaldosteronism.
J. clin. Endocr. 28, 18o7-1815 (1968)

34.NEHER, R.: Bestimmungsmethoden des Aldosteron.
9. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie in Wiesbaden und Mainz 1962

35.NEW, M.I., M.P. SEAMAN, R.E. PETERSON: A method for simultaneous determination of the secretion rates of cortisol,11-desoxycortisol,corticosteron,11-desoxycorticosteron and aldosteron.
J. clin. Endocr. 29, 514-522 (1969)

36.NEW, M.I.: Male pseudohermaphroditism due to 17-hydroxylase deficiency.
J. clin. Invest. 49, 1930-1941 (1970)

37.NOWACZYNSKI, W., O. KUCHEL, J. GENEST: Aldosterone, deoxycorticosterone,and corticosterone metabolism in benign hypertension.
J. GENEST: Hypertension 72 Berlin-Heidelberg-New-York, Springer 1972 S. 244-255

38.ODDIE, C.J., J.P. COGHLAN, B.A. SCOGGINS: Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultaneous measurement of aldosterone,corticosterone,cortisol and 11-deoxycortisol.
J. clin. Endocr. 34, 1039-1046 (1972)

39.ROVNER, D.R., J.W. CONN, E.L. COHEN, F.G. BERLINGER, D.C. KAN: Biglieri's syndrome: unexplained by 17-hydroxylase defect alone.
J. Lab. clin. Med. 72, 1009 (1967)

40. SAEZ, J.M., E. DE PERETTI, A.M. MORERA, M. DAVID, J. BERTRAND: Familial male pseudohermaphroditism with gynäcomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect.
J. clin. Endocr. 32, 604-609 (1971)

41. SHADE, R.E., C.E. GRIM: Suppression of renin and aldosterone by small amounts of DOCA in normal man.
J. clin. Endocr. 40, 652-658 (1975)

42. SIEGENTHALER, W., C. WERNING: Klinische Pathophysiologie 2. Auflage 1973 Stuttgart Thieme S. 316-341

43. TOURNAIRE, J., L. AUDI-PARERA, B. LORAS, L. BLUM, P. CASTELNOVO, M.G. FOREST: Male pseudohermaphroditisn with hypertension due to 17-alpha hydroxylation deficiency.
Clin. Endocr. 5, 53-61 (1976)

44. VERMEULEN, A., M. VAN DER STRAETEN: Adrenal cortical function in benign essential hypertension.
J. clin. Endocr. 23, 574-578 (1963)

45. WALDHÄUSL, W., K. HERKNER, P. NOWOTNY, P. BRATUSCH: Combined 17-alpha- and 18-hydroxylase deficiency associated with complete male pseudohermaphroditism and hypoaldosteronism.
J. clin. Endocr. 46, 236-246 (1978)

46. ZACHMANN, M., J.A. VÖLLMIN, W. HAMILTON, A. PRADER:
17,2o desmolase deficiency. A new cause of male pseudohermaphroditism.
Clin. Endocr. 1, 369-374 (1971)

An dieser Stelle sei es mir erlaubt, meinem verstorbenen Doktorvater Prof. Dr. P. Göbel, für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Bearbeitung zu danken.

Frau Prof. Dr. R. Rössler herzlichen Dank für ihr freundliches Entgegenkommen und hilfreichen Ratschläge bei der Übernahme der Arbeit.

Lebenslauf

Am 19. Dezember 1950 wurde ich, Johannes Ulrich Köller, als zweites Kind des Finanzangestellten Hans Köller und seiner Ehefrau Lydia, geb. Klingler, in Nenningen geboren.
Meine Kindheit und Volksschulzeit von 1956 - 1961 verbrachte ich in Nenningen. Von 1961 - 1966 besuchte ich das Freihof - Gymnasium in Göppingen. Von dort wechselte ich auf die Jugenddorf-Christophorusschule in Königsee über, wo ich im Sommer 1971 die allgemeine Reifeprüfung bestand. Danach begann ich im Wintersemester 1971/72 mit dem Medizinstudium an der Universität Ulm. Nach drei Semestern setzte ich mein Studium an der Universität Tübingen fort, wo ich 1974 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ablegte.
Die klinischen Semester absolvierte ich in Tübingen, und bestand hier am 18. Oktober 1978 die ärztliche Prüfung. Danach war ich ein Jahr lang Assistenzarzt an der Chrirurgischen Poliklinik der Universität Tübingen tätig. Seit November 1979 arbeite ich am Zentralinstitut für Anästhesiologie und Intensivmedizin am gleichen Ort.